Aus der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg
(Stellvertretender Direktor: Dr. med. Bickenbach)

Ueber die Behandlung der Muskeldystrophie mit Glykokoll

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines

Doctor medicinae

durch die

Albert-Ludwig-Universität Freiburg i. Brsg.

vorgelegt von

Günther Oertel

aus Offenburg

Offenburg
Buchdruckerei A. Reiff & Cie.
1935

Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. Kapfhammer

Referent: Dr. Krause

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. Br.

Vor kurzem haben Thomas, Milhorat und Techner darüber berichtet, daß sie Muskeldystrophiker erfolgreich mit Glykokoll behandelt haben. Die Anregung zu dieser Behandlung erhielten die Autoren durch die Beobachtung Martins, daß Menschen mit Kreatinurie auf Gelatinezufuhr mit einer 40%igen Steigerung der Kreatinausscheidung reagierten. Brand konnte nachweisen, daß diese Kreatinausscheidung an das Glykokoll gebunden ist. Wenn Glykokoll allein verabreicht wurde, ließ sich regelmäßig die Kreatinurie um etwa 40% steigern. Es gingen nach seinen Untersuchungen etwa 4—8% der zugeführten Glykokollmenge in Kreatin über. Thomas und seine Mitarbeiter konnten diesen Befund bestätigen. Andere Aminosäuren, die zum Teil auch bereits von Gibson, Martin und Brand geprüft waren, hatten nach Thomas keinen Einfluß auf die Kratinurie.

Thomas und Mitarbeiter stellten nun Untersuchungen über die Beeinflussung der Kreatinurie bei verschiedenen Krankheiten an. Bei gesunden Menschen beobachtete man nur eine sehr geringe Kreatinausscheidung; während des Kindesalters dagegen und im Klimakterium wird Kreatin in vermehrtem Maße ausgeschieden (Schiff und Balint, Beumer, Fasold und Cramer, Mc. Neal und Read, Remen und Lasch). Ebenso besteht bei ausgesprochen genital-insuffizienten (primär oder secundär hypophysär) Männern eine nicht unerhebliche Kreatinurie. Das haben in letzter Zeit Schittenhelm, Eisner, Bühler u. a. beobachtet. An einigen Kranken mit ausgesprochenen hypophysären genitalen Ausfallserscheinungen, die in einem Fall zur vollkommenen Hodenatrophie geführt hatten, konnten wir ebenfalls eine vermehrte Kreatinausscheidung feststellen. Außer den soeben genannten Zuständen scheiden nun Muskeldystrophiker übermäßig viel Kreatin aus. Diesen Kranken verabreichten Thomas und seine Mitarbeiter Glokokoll. Auf die Glykokollabgaben stieg die Kreatinurie zunächst ganz erheblich an, um nach einiger Zeit wieder zum Ausgangswert zurückzukehren. Bisweilen lagen die Werte einige Zeit nach Beginn der Glykokollmedikation sogar unter dem Anfangswert.

Auf die Zufuhr von Glykokoll verspürten einige der behandelten Kranken eine Zunahme ihrer Muskelkraft. Slauk und Kostakow, Mettel, Howard und Y. K. Slocum, Harris, Meyer und Erwin Brand u. a. behandelten ebenfalls eine Reihe von Muskeldystrophien mit Glykokoll. Besonders Slauck und Kostakow beobachteten in ihren Fällen eine weitgehende Besserung. Auf dem vorletzten Kongreß für innere Medizin berichtete allerdings Morawitz, daß er bei den zehn in seiner Klinik behandelten Fällen bisher nur bei einem Kranken eine leichte Besserung festgestellt hätte.

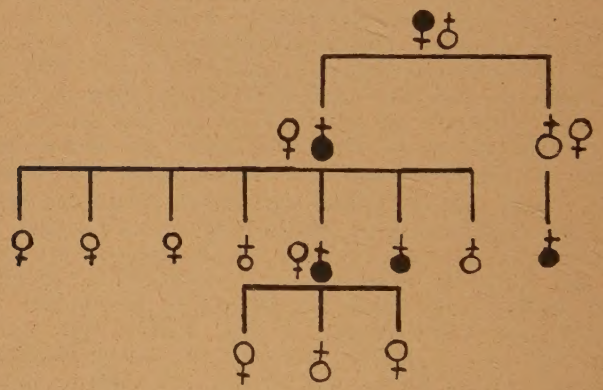
Bei der theoretischen und praktischen Bedeutung dieses Problems haben wir in zwei ausgesprochenen Fällen von Erb'scher Muskeldystrophie die Glykokollbehandlung angewandt. Gleichzeitig wurden bei den beiden Kranken über lange Zeit die Kreatinausschei-

dungen im Urin unter dem Einfluß von Glykokoll verfolgt. Im nachfolgenden soll kurz über das Ergebnis der Untersuchung berichtet werden.

Beide Kranke wurden kalorisch ausreichend mit Fleisch und extraktivfreier Nahrung ernährt. Die Kreatinbestimmung im Harn erfolgte nach der allgemein üblichen Methode, wie sie auch von Thomas, Slauck und den anderen Untersuchern angewandt wurde:

1. Fall:

Bei dem ersten Fall handelt es sich um einen 33 Jahre alten Laboranten. Aus der Vorgeschichte ist zu erwähnen, daß der Vater mit 56 Jahren in einer Heilanstalt gestorben ist. Er soll in den letzten Jahren in den Armen und Händen kein Gefühl mehr gehabt haben. Die Mutter lebt und ist gesund. Sechs Geschwister leben und sind bis auf einen Bruder gesund. Dieser Bruder leidet seit 10 Jahren an einer ausgesprochenen Muskellähmung an Rumpf und Armen. Ein Vetter väterlicherseits hat ebenfalls seit mehreren Jahren eine Muskellähmung, die im letzten Jahr so stark zugenommen hat, daß der Kranke nicht mehr gehen kann. Die Wadenmuskeln sollen dabei sehr dick sein, die Oberschenkel dünn. Es besteht ein hohles Kreuz. Die Arme können nicht mehr gehoben werden. Auch eine Großmutter soll eine ähnliche Krankheit gehabt haben. — Die Ehefrau und drei Kinder sind gesund. In beiliegendem Stammbaum sind die erblichen Verhältnisse nochmals dargestellt.

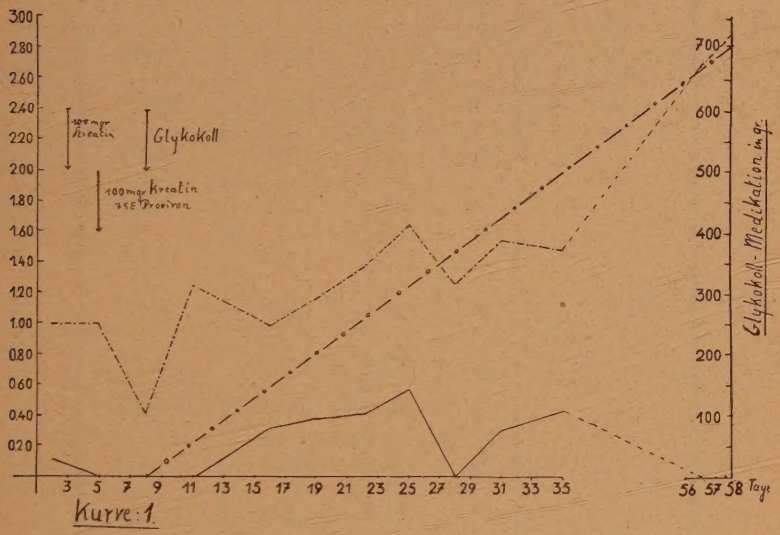


Eigene Anamnese: an Kinderkrankheiten kann er sich nicht erinnern. Er meint, als Kind immer gesund gewesen zu sein. Im Juli 1917 wurde er zum Militär eingezogen. Schon damals bemerkte der Kranke, daß ihm das Tragen des Tornisters Beschwerden verursachte, außerdem fiel ihm das Springen bei militärischen Uebungen

schwer. Er wurde dann in die Maschinengewehrabteilung versetzt, weil er dort keinen Tornister mehr zu tragen brauchte. Bis zum Schluß des Krieges konnte er seinen Dienst gut versehen. Seit dem Kriege haben seine Beschwerden langsam zugenommen. Seinen Beruf als Laborant hat er jedoch bis heute ausführen können.

Er klagt jetzt vor allem darüber, daß seine Oberarme kraftlos sind. Er kann sich nur mit Mühe aus gebückter Haltung wieder aufrichten. Bei längerem Gehen ermüden seine Beine schnell.

Befund: 172 cm großer, 67 kg schwerer Mann in gutem Ernährungs- und schlechtem Kräftezustand. Lungen, Kreislauf-, Bauchorgane und Blutbild waren ohne Besonderheiten.



Kurve 1.

Neurologischer Befund: Der Kranke geht mit watschelndem Gang. In aufrechter Haltung besteht eine ausgesprochene Lordose der Lendenwirbelsäule. In folgenden Gebieten ist die Muskulatur stark atrophisch: M. Trapezius, M. biceps, M. Triceps, M. Deltoideus, M. Seratus anterior, M. Pectoralis major und minor. Die Atrophie ist rechts und links etwa in gleichem Maße stark ausgesprochen. Unterarm- und Handmuskulatur sind intakt. Die Bauchmuskulatur ist beiderseits schwach. Beim Aufrichten aus horizontraler Haltung spannt sie sich nur sehr wenig an. Es besteht weiter eine sehr ausgesprochene Atrophie der Muskulatur des Beckengürtels. Die Adduktoren des Oberschenkels und der Quadriceps femoris zeigen starken Muskelschwund. Die Beugemuskulatur des Oberschenkels ist leidlich gut erhalten. An Unterschenkeln und Füßen sind keine wesentlichen Atrophien vorhanden. Es besteht ausgesprochene

Scapula alata beiderseits. Die Kraft im Schultergürtel, in den Oberarmen, im Beckengürtel und in den Oberschenkeln ist entsprechend dem Schwund der Muskulatur stark eingeschränkt. Außer fehlenden Biceps-, Triceps- und Patellarsehnenreflexen ergibt die neurologische Untersuchung keinen krankhaften Befund. —

Tabelle 1

Name Gewicht Alter	Glykokoll Medication		Gesamt-Kreatinin	Gesamt-Kreatin
	Tage	abs. Menge in gr.	abs. Tages-ausch. in gr.	abs. Tages-ausch. in gr.
R. 68,8 kg 33 J.	Fest-wert		9,993	0,112
	5		1,032	0,012
	8		0,429	0,028
	11	45	1,259	0,007
	16	120	1,042	0,327
	19	165	1,174	0,397
	22	210	1,396	0,410
	25	255	1,666	0,584
	28	300	1,292	0,081
	31	345	1,562	0,314
	35	405	1,509	0,444
	56	690	2,50	○
	58	705	2,70	○
	216		/	○
	217		/	○
	218		/	○

Es wurde dem Kranken nach der Vorschrift von Thomas 3 × 5 g Glykokoll verabreicht. Die Beeinflussung der Kreatinausscheidung

durch das Glykokoll ist graphisch in Kurve 1 und zahlenmäßig in Tabelle 1 dargestellt. Es geht aus der Kurve und Tabelle hervor, daß bei dem Kranken zunächst nur wenig Kreatin ausgeschieden wurde. Auf Glykokoll stieg die Kreatinmenge erheblich an. Nach einer Behandlungsdauer von 56 Tagen fanden wir kein Kreatin mehr im Urin. Der Kranke wurde aus der klinischen Behandlung entlassen, nahm jedoch zu Hause sein Kreatin regelmäßig weiter.

Er sandte uns 7 Monate nach Beginn der Behandlung erneut seinen Urin zur Untersuchung ein. Selbstverständlich ging auch hier den Kontroiltagen eine extractivfreie Kost voraus. An den 3 Tagen (siehe Kurve und Tabelle: Tage 216, 217, 218) enthielt der Urin kein Kreatin.

Eine merkliche klinische Besserung konnte leider bei diesem Kranken nicht erreicht werden. Allerdings hatten wir den Eindruck, daß das Leiden unter der Glykokollbehandlung nicht weiter fortschritt. Auch der Kranke teilte uns mit, daß der Muskelschwund seit Beginn der Behandlung nicht mehr zugenommen hat.

2. Fall:

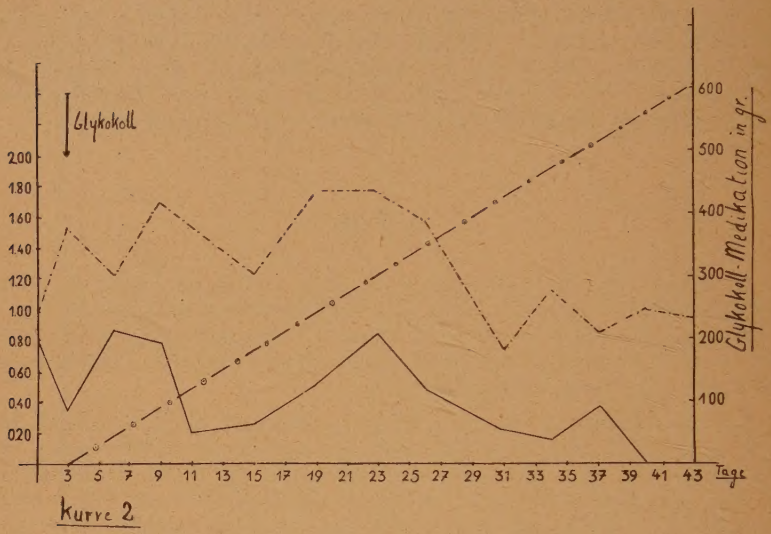
In dem zweiten Fall handelt es sich um einen 32jährigen landwirtschaftlichen Arbeiter. Aus der Familienvorgeschichte ist nur zu erwähnen, daß die Mutter an Fallsucht und an Krämpfen litt. Vater und 6 Geschwister leben und sind gesund. In der Familie keine Nerven- und Muskelerkrankungen.

Eigene Anamnese: keine Kinderkrankheiten. 1926 bei Unfall Rippenbruch. 1927 fuhr dem Kranken ein beladener Ackerwagen über das linke Bein und quer über die Brust und die rechte Schulter. Bei diesem Unfall zog er sich nur Hautabschürfungen zu. Nach seiner Ansicht hat jedoch seit dem Unfall die Kraft im rechten Arm nachgelassen. Links spürte er kein Nachlassen der Kraft, obwohl er bemerkt hatte, daß seit etwa 1—2 Jahren die Muskulatur auch an Umfang abgenommen hatte. Bei seiner Aufnahme 1931 hatte er folgende

Beschwerden: den rechten Arm kann er jetzt nicht über die Horizontale heben, den linken dagegen mühelos bis zur Senkrechten. In den letzten Jahren hat der Kranke bemerkt, daß seine Brustmuskulatur allmählich schwächer geworden ist und daß die Schulterblätter nach hinten abstehen. Bei seiner ersten Aufnahme im Sommer 1931 wurde er entsprechend der Vorschläge des Japaners Ken Kuré mit Adrenalininjektionen behandelt. Durch die Behandlung wurde jedoch keine Besserung erzielt. In den letzten zwei Jahren ist sein Leiden langsam weitergegangen. Der Muskelschwund und die Kraftlosigkeit haben zugenommen.

Befund: 173 cm großer, 59 kg schwerer Mann in schlechtem Kräfte- und mäßigem Ernährungzustand. Die Kreislauforgane, die Lungen, die Bauchorgane, das Blutbild, sind normal. Urin ohne Besonderheiten. —

Neurologischer Befund: Es findet sich eine starke Atrophie folgender Muskeln: M. pectoralis major und minor bds., M. deltoideus bds., M. trapezius bds., rechts ausgesprochener als links. Der Biceps und Triceps sind vor allem rechts atrophisch, der M. supraspinatus und der M. infraspinatus sind auch rechts stärker geschwunden als links. Ausgesprochene Atrophie der Mm. Seratus ant. und post. Der rechte Arm kann nicht mehr bis zur Wagrechten gehoben werden.



Kurve 2

Der linke Arm kann noch etwas über die Horizontale gehoben werden. Die Schulterblätter stehen nach hinten flügelförmig ab. Es besteht eine ausgesprochene Lordose der Lendenwirbelsäule. Typischer Watschelgang. Die langen Rückenmuskeln, die Beckenmuskulatur, die Streckmuskulatur des Oberschenkels, die Adduktoren, sind deutlich atrophisch. Außer einem sehr schwachen Triceps- und einem fehlenden Radiusperiostreflex, fand sich neurologisch weiter kein krankhafter Befund. Vor der Behandlung betrugen die Maße des Oberarms, 20 cm oberhalb des Ellbogens: links 25 cm, rechts 20,5 cm; 10 cm oberhalb des Ellbogens links 23 cm, rechts 19 cm. An den Oberschenkeln: 27 cm oberhalb des oberen Randes der Patella rechts 38,5 cm, links 39,5 cm; 15 cm oberhalb des oberen Patellarrandes: rechts 29,5 cm, links 31 cm. —

Dieser Kranke erhielt ebenfalls die von Thomas angegebene Mengen Glykokoll. Dieser Kranke schied bereits ohne Glykokoll sehr viel Kreatin aus. Auf die Behandlung hin schwankten die Kreatinmengen in den ersten Wochen zwischen 200—880 mg pro Tag. Nach fünf Wochen fiel die Kreatinausscheidung auf sehr niedrige Werte ab und nach sechs Wochen war kein Kreatin im Harn mehr enthalten.

Tabelle 2

Name Gewicht Alter	Glykokoll Medication		Gesamt-Kreatinin	Gesamt-Kreatin
	Tage	abs. Menge in gr.	abs. Tages-ausch. in gr.	abs. Tages-ausch. in gr.
J.	Fest-wort		1,01	0,823
	3	15	1,5526	0,364
	6	75	1,232	0,882
	9	105	1,710	0,801
	11	150	1,577	0,200
	15	210	1,247	0,277
	19	270	1,787	0,517
	23	330	1,784	0,852
	26	375	1,584	0,509
	31	420	0,741	0,226
	34	465	1.138	0,160
	37	495	0,859	0,38
	40	555	1,005	0,048
	43	600	0,954	0

Die Kreatinausscheidung unter dem Einfluß von Glykokoll ist auch hier graphisch in Kurve *2* und zahlenmäßig in Tabelle *2* wiedergegeben.

Auch bei diesem Kranken konnte durch die Glykokollmedikation keine Besserung erzielt werden. Der Umfang der Oberarme und der Oberschenkel blieb unverändert. —

Zusammenfassung

Es wurden zwei Kranke, die an einer typischen Erb'schen Muskeldystrophie litten, mit Glykokoll behandelt. Gleichzeitig wurde bei beiden Kranken die tägliche Kreatinausscheidung im Urin untersucht. Ein nennenswerter therapeutischer Einfluß des Glykokolls auf die progressive Muskeltrophie konnte in beiden Fällen nicht nachgewiesen werden. Bei dem einen Kranken scheint durch die Behandlung das Fortschreiten des Leidens aufgehalten worden zu sein. Der geringe therapeutische Erfolg mag zum Teil daran gelegen haben, daß beide Kranke bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Krankheit zur Behandlung kamen.

Es ist daher zweifellos wichtig, möglichst frühzeitig die Behandlung einzuleiten. Nach den Angaben von Förster scheinen besonders die Kranken, bei denen neben der Muskelatrophie auch eine myasthenische Komponente mit im Spiel ist, günstig auf Glykokoll anzusprechen.

Auch an dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Oberarzt Dr. Krause für die Anregung zu dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis:

Bürger, M.: Z. exper. Med. 9, 262, 361 (1919); 12, 1 (1921). Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1922, 480 — Klin. Wschr. 2, 33, 87 (1923).

H. Dr. med.: Selbstbeobachtung; M. Med. Wo.Schr. 1933, 2 Seite 1865—1866.

Harris, Meyer and Erwin Brand: Stoffw. u. therap. Untersuchg. bei Myopathien. J. americ. med. Assoc. 101, 1047—52 (1932).

Ken Kuré: Die vielfache Muskelinnervation einschließlich der Pathogenese und Therapie der progressiven Muskeldystrophie. Berlin, Urban u. Schwbg. 1931. Z. exper. Med. 26, 176 (1922).

Krauß E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 137, 257 (1921); 138, 340 (1922); 150, 13, 45 (1926). Klin. Wo. 2 (1922).

Lasch: Z. exper. Med. 81, H. 3/4 (1p32).

Mc. Neal und Read: zitiert nach Lichtwitz.

Mettel, Howard u. Y. K. Slocum: Journ. Ped. 3 (1933).

Remen: Z. exper. Med. 80, H. 1/2 (1931); 81, H. 1/2, (1932).

Thomas u. Mitarbeiter: Hoppe-Seylers Z. 88, 465 (1913);
„ „ Z. 92, 163 (1914);
„ „ Z. 104, 73 (1918);
„ „ Z. 124, 75 (1922);
„ „ Z. 205, (1932).

Lebenslauf

Am 26. August 1909 wurde ich als Sohn des Apothekers Dr. E. Oertel in Metz geboren. In Offenburg i. B. besuchte ich zunächst vier Klassen der Volksschule, um dann auf die Oberrealschule überzugehen. Hier bestand ich im Frühjahr 1928 mein Abitur.

Ich besuchte die Universitäten in Freiburg, München und Heidelberg, wo ich 1930 das Physikum bestand. Während meiner klinischen Studienzeit war ich an den Universitäten München, Rostock und Freiburg.